

1

Objetivos

- Inmadurez intestinal/ soporte enteral
- Flora, colonización
- Prebióticos
- Probióticos

2

Características del intestino inmaduro

- Disminución de la masa celular y la actividad enzimática
- Aumento de la permeabilidad
- Alteración de la motilidad
- Vaciamiento gástrico lento, errático
- Susceptibilidad a ECN
- Ausencia o menos desarrollada microbiota

3

¿Flora Intestinal ?

Microbiota

- Es el conjunto de microorganismos que conviven simbióticamente en nuestro organismo

Microbioma

- Es el conjunto de genes contenido en el microbioma humano , nos identifica

4

Colonización desde la etapa intrauterina a los primeros 2 años

Microbiota/Microbioma

In útero | **Recién Nacido** | **Lactante /Niño**

Factores perinatales
Edad ,dieta y estado metabólico materno
Ambiente intrauterino
Tipo de parto (vaginal/cesárea)
Edad gestacional

Factores Postnatales
Alimentación con Leche humana/Fórmula
Transición a alimentos
Medio ambiente
Estilo de vida, Huésped ,genética
Dieta materna

5

IgA secretoria

- Producida en forma local
- Inducida por citoquinas TGFß,IL5,IL6,IL10
- Es uno de los principales mecanismos de defensa
- Es resistente a la actividad proteolítica
- Evita la adhesión de antígenos al enterocito y forma complejos inmunes de gran tamaño que quedan en el mucus

6

Sistema inmune de la mucosa intestinal

Diversas estrategias de defensa

- Secreción de glicoproteina (mucus)
- Péptidos antimicrobianos (defensina,lisozima,lactoferrina,lactoperoxidasa)
- Citoquinas Proinlamatorias (IL1α IL 1ß Il 15 IL6 TNFα)
- Citoquinas antiinflamatorias (TGFß IL 10)
- Factores de diferenciación de linfocitos T

  (IL 7 IL 15)
- IgA secretoria

Abreu et al.Nat Rev Inmunol 2010;10:131-143

7

Leche humana

- Es fundamental incorporarla lo antes posible
- Presenta indiscutible valor inmunológico
- Protege de diversas enfermedades
- Favorece un adecuado neurodesarrollo
- Es un alimento funcional, ya que provee sustancias bioactivas Prebióticos y probióticos que impactan positivamente en la salud

8

¿Cuándo comenzar el aporte enteral ?

- Lo antes posible
- La incorporación precoz favorece el crecimiento
- Acorta el tiempo de Nutrición parenteral (NPT)
- Disminuye los días de internación
- No aumenta la incidencia de NEC

Kennedy K,Tyson J.Cochrane Database Syst Rev.2000
Morgan,Cochare 2013

9

Alimentación trófica temprana en prematuros de muy bajo peso al nacer

- Aporte enteral hasta 24 ml/kg/d (1 ml/kg/hora)
- Comienzo desde los primeros 4 días de vida hasta la primer semana
- 9 estudios randomizados con 754 RNPTMBP
- Incidencia de enterocolitis (RR 1.07)
- No se afecta la tolerancia alimentaria
- No influye en el crecimiento
- Sin diferencias significativas en mortalidad (RR 0.77)

Bombell S,McGuire W,Cochrane Database of Systematic Review,2009
Morgan,Cochrane 2013

10

Aporte enteral de proteínas y energía

	Tsang	LSRO	Ziegler
Energia Kcal/Kg/d	110-130	110-135	105-127
Proteinas g/kg/d	3.4-4.2	3.4-4.3	3.9-4
P/E g/100 Kcal	2.8-3.4	2.5-3.6	3.1-3.8

11

Aporte proteico y energía en la primera semana de vida asociado al neurodesarrollo de prematuros <1000g a los 18 meses

- 124 prematuros
- Correlación entre los aportes de proteínas y energía de la 1er semana de vida y el test de Bayley a los 18m
- Por regresión se evaluó como cada g/Kg/d de proteina y cada Kcal/kg/d influyeron en el test
- Cada 10 Kcal/Kg/d se correlacionó con 4.6 puntos de aumento en el MDI
- Cada g/kg /d de proteína con 8.2 puntos de aumento del
- El elevado aporte proteico y energético en la primer semana de vida se asocia a mejor rendimiento cognitivo

Pediatrics 2009;123;1337-1343

12

¿Con qué ritmo alimentar ?
¿rápido o lento?

- Ambos promueven el crecimiento
- No existe mayor incidencia de NEC (RR 0.98)
- En pacientes de muy bajo peso, los volúmenes pequeños y aumentos lentos se vinculan a menor incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN)

Kennedy K.Cochrane Database System Rev.2000
Berseth Cl.Pediatrics 2003Mar;111(3):529-34
Morgan ,Cochrane 2013

13

¿Avances lentos de los volúmenes enterales previenen la ECN en prematuros de muy bajo peso?

- 5 estudios, RCT 588 pacientes
- Avance lento 15-20 ml/kg /d vs rápido 20-35 ml/kg/d
- No hubo diferencia significativa en relación a ECN (RR 0.97, 95 % IC)
- Sin diferencia en mortalidad ni días de internación
- La progresión lenta retrasa el logro del aporte enteral adecuado y del crecimiento

McGuire W,Bombell S.Cochrane 2008
Morgan,Young, Mc Guire,Cochrane 2013

14

Avances enterales lentos para prevenir la ECN en prematuros Cochrane 2014

- 6 estudios randomizados
- n 618 pacientes entre 1000 g y 1500 g
- Compararon avance lento entre 15/20 ml/kg vs rápido entre 30 a 35 ml/kg
- No se detectaron diferencias significativas en la incidencia de ECN (RR 0.96, 95% IC 0.55-1.70)

15

Alimentación enteral ¿continua o intermitente ?

En menores de 1500 g No se observa diferencia significativa en:

- Tolerancia
- Tiempo de lograr aporte completo
- Crecimiento
- Días de internación
- En menores de 1000 g con alimentación continua ganaron peso con mayor rápidez
- Mayor índice de apneas en la forma continua
- No diferencia enECN

Premji S,Chessell L.Cochrane Database Syst Rev.2003
Premji.Cochrane 2011

16

Ductus (DAP)

- Aporte enteral trófico en prematuros con diagnóstico de DAP (n 81), en tratamiento con indometacina 80% de los casos y con ibuprofeno en los restantes vs no alimentados (n 96, Indometacina 75% e ibuprofeno 25 %)
- EG entre 23 y 30 semanas, peso entre 400 y 1500 g
- Sin diferencia significativas en ECN

Ronald Clyman et als.J Pediatr Aug 2013,185 (2) 408-411

17

Catéteres

En prematuros con catéter arterial umbilical y aporte enteral mínimo:

- no se hallaron diferencias significativas en la incidencia de ECN

Richard Shandler 2011

18

Suspender la alimentación durante una transfusión
¿Es beneficioso?
¿Disminuye el riesgo ECN?

19

Cita	Grupo de estudio	Tipo de estudio	outcome	Resultados
Percciacante Young	Pt < 1500g n289 18 con ECN (7/18 Transf) vs n 306 11 con ECN	Control histórico	Incidencia de ECN,antes y después de suspender la alimentación c/Transfusión	Incidencia de ECN disminuyó de 6,2% a 3,6 Transf asociada a ECN también De 2,4 % a 0
El Dib et al	PT <32 S,< 2500 g n 171 vs 155	Control histórico	=	Incidencia de ECN disminuyó De 5,3% a 1,3%
Rashid et al	PT < 34 s estadío 2 ECN	Retrospectivo	=	c/Transfusión fueron alimentados tardiamente (9/46) comparados c ECN 37/46
Christensen et al	n 76 , 38 ptes transfundidos que desarrollaron ECN vs otros transf sin ECN	Casos y controles	Práctica alimentaria ECN y transfusión	Los casos recibieron mas volúmen y más fórmula
Blau y LaGamma	8 UCIN durante 1 año	Serie de casos retrospectivo	Características de Pt con transf y ECN	Sin grupo control n 8 asociado a ECN

20

Evidencia

- Si bien hay alguna evidencia en que la alimentación del prematuro durante una transfusión aumenta el riesgo de ECN (C)

  Es razonable implementarlo dado el bajo riesgo de la intervención

Arch Dis Child May 2013 vol 98Nro 5

21

Aporte enteral en pacientes con RCIU y Doppler alterado

- Ausencia o reversa del flujo de fin de diastole (AREDF) se asocian a mala evolución
- La incidencia de ECN aumenta en antecedentes fetales de AREDF y RCIU
- El flujo esplácnico alterado se recupera dentro de la primera semana
- No hay suficientes estudios controlados que muestren el beneficio de demorar la alimentación

Darling et als.Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.2005 Sep,90(5):F329-63

22

¿Aporte enteral precoz o diferido en prematuros con RCIU?

- En prematuros menores de 35 semanas y menores del pc 10 de peso con doppler alterado de arteria umbilical
- Con el inicio del aporte enteral a los 2 días vs 6 días no se observaron diferencias significativas en la incidencia de ECN

Alison Leaf et als.Pediatrics 2012;129:1-9

23

¿Medir o no medir residuo?

- Medir sistemáticamente muchas veces retrasa la progresión de la alimentación
- Las características del residuo deben relacionarse con la clínica del paciente para no suspender innecesariamente

Pediatrics and Neonatology,2014
Journal of Perinatology,2014

24

Estudio GRIP

- Estudio randomizado
- n 87
- No se encontró diferencias significativas entre medir o no residuo y la incidencia de enterocolitis necrotizante
- En el grupo que no se midió residuo se alcanzaba más rápido el aporte enteral completo

J Pediatr 2018;200:79-83

25

El Prematuro y el lactante son huéspedes vulnerables a nivel inmunólogico

- Mayor susceptibilidad a infecciones, en especial a gérmenes capsulados
- Menor respuesta frente a patógenos intracelulares
- Neutropenia
- Hipogammaglobulinemia transitoria hasta el 6to mes de vida

26

Prebióticos

- Es todo ingrediente alimentario, **no** digerible, que mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de uno o un número limitado de bacterias en el colon mejora y beneficia la salud del huésped

GibsonGR JNutr.1995a;125:1401-1412
Gibson GR Gastroenterology.1995b;108:975-982
Gibson GR Clin Nutr,Suplements.2004;1:25-31

27

Composición química

- Se consideran prebióticos :

  a los oligosacáridos (OS) que contienen de 3 a 30 moléculas de monosacáridos unidos por enlaces glucosídicos

FOS u Oligofructosa

GOS Galactosa -oligosacárido

TOS/GOS trans-galactosa-oligosacárido

Lactulosa disacárido galactosa -fructosa

ESPGHAN.J Pediatric Gastroenterology Nutr.2004;39:465-473

28

Efectos en la microbiota

- Estimulan selectivamente el crecimiento de *bifidobacterias* y *lactobacilos*
- Estos inducen la producción de sustancias inhibidoras del crecimiento de patógenos
- Por la fermentación parcial de ácidos grasos de cadena corta (butirato,propionato,lactato,acetato)
- Mayor síntesis de Vitaminas B6, B12, Tiamina, ácido fólico y nicotínico

Jenkins et al.J Nutr.1999;129(S 7):1431-1433
RuemmeleF.J Pediatr Gastroenterology Nutr.2009;48:126-141

29

Prebióticos en la leche humana (LH)

- La LH contiene diferentes OS con función prebiótica
- La lactasa es el precursor
- Se agregan monosacáridos Galactosa y

  N-acetilglucosamina en unión ß glucosídica

  ß GOS
- El calostro contiene 2,2 a 2,4 g/dl ß GOS

Kunz Acta Paediatr.1993;82:903-912
Boehm,Moro.J Nutr 2008;138:1818-1828

30

Prebióticos en Fórmulas

- FOS y GOS en relación 90/10
- Favorecen el desarrollo de flora similar al alimentado con LH con predominio de *bifidobacterias y lactobacilos*
- Dosis óptima de la mezcla GOS/FOS es 0.8%
- Dosis menores con efectos favorables

Moro et al ,J of Pediatr Gastroenterology Nutr 2002;34:291-295
Bruzzese et al Dig Liver Dis 2006;38 (S2) 283-7

31

Prebióticos en Prematuros

- Revisión sistemática y meta análisis de RCT
- En pacientes < 37 semanas, con y sin prebióticos, evaluaron el riesgo de ECN, seguridad, sepsis, tolerancia, crecimiento, desarrollo bacteriano en las deposiciones
- 7 estudios (n 417), 5 estudios (n 345) evaluaron ECN
- No se observó reducción del riesgo de ECN, ni de sepsis

RavishaSrinivasjoi,Shripara Rao,Sanjay Patole.Clinical Nutrition.Dec 2013vol32;958-965

32

Probiótico

- Suplemento oral o producto alimentario que contiene suficiente cantidad de microorganismos que alteran la microflora de un huésped y pueden generar un efecto beneficioso en la salud

Pediatrics 2010;126;1218

33

¿Cuáles son y cómo actúan estos microorganismos?

- Lactobacillus (Rhamnosus GG)
- Bifidobacterium (Lactis)
- Streptococcus (Thermophilus)

Bacterias

- Fermentativas obligatorias
- Anaerobias facultativas
- No móviles
- Producen Acido Láctico

34

Mecanismos de acción

- Promueven la adecuada colonización y previenen los patógenos
- Mantienen la integridad de la mucosa intestinal
- Aumentan las uniones intercelulares, diminuye la permeabilidad, aumenta el mucus
- Modulan interacciones con TL4
- Favorecen IgA secretora
- Aumentan el vaciamiento gástrico y la motilidad

Moro et al 2008

35

¿Previenen la ECN?





36

Probióticos orales en la prevención de la ECN en neonatos de muy bajo peso

- Incorporación profiláctica de probióticos para evaluar función inmunomoduladora y disminución de incidencia y severidad de ECN
- Prematuros < 1500 g Randomizados en dos grupos
- 72 estudiados, 73 controles
- Se observó en relación a NEC, menor incidencia 4% vs 16% p 0.03 y menor severidad (p <0.005)

Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. J Pediatr 2005

37

Probióticos en la prevención de ECN. Revisión sistemática

- N 1393
- Reducción de ECN severa (RR 0.36

  95 % CI, p 0.0008)
- Reducción de Mortalidad (RR 0 .47 95% , p 0.0007)

	Probiotic (n/N)	No probiotic (n/N)	RR (fixed) (95% CI)	Weight (%)	RR (95% CI)
Kitajima, 1997[26]	0/45	0/46			Not estimable
Dani, 2002[20]	4/295	8/290		20·76	0·49 (0·15–1·61)
Costalos, 2003[23]	5/51	6/36		18·10	0·59 (0·19–1·78)
Bin Nun, 2005[22]	1/72	10/73		25·55	0·10 (0·01–0·77)
Lin, 2005[21]	2/180	10/187		25·23	0·21 (0·05–0·94)
Manzoni, 2006[24]	1/39	3/41		7·52	0·35 (0·04–3·23)
Mohan, 2006[25]	2/21	1/17		2·84	1·62 (0·16–16·37)
Total (95% CI)	703	690		100·00	0·36 (0·20–0·65)

Total events: 15 (probiotic), 38 (no probiotic)
Test for heterogeneity: χ^2=4·66, df=5 (p=0·46), I^2=0%
Test for overall effect: Z=3·37 (p=0·0008)

0·01 0·1 1 5 100
Favours treatment Favours control

Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. Lancet. 2007 May 12;369(9573):1614-20. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60748-X. PMID: 17499603.

38

¿Los probióticos previenen la ECN?

- Estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado
- 434 prematuros <1500 g de 7 UCIN
- Grupo placebo (n 217) y grupo de estudio (n 217)
- Bifidobacterium Bifidus yLactobacilus Acidophilus (Infloran) en LH o en mezcla LH y LF
- 2 veces por día durante 6 semanas
- Objetivo primario: Muerte o ECN (Estadío >/=2 de Bell)

Hung-Ching Lin et al.Oral Probiotics Prevent Necrotiziong Enterocolitis in Very Low Birth Weight Preterm Infants:A Multicenter,Randomized,Controlled Trial. Pediatrics 2008;122;693-700

39

¿Los probióticos previenen la ECN?

Objetivos	**Grupo de estudio (n217)**	**Control (n 217)**	***P***
Muerte o NEC	4	20	.002
NEC > 2	4	14	.02
Muerte no relacionada a NEC	0	6	.04

Lin et al.Pediatrics 2008

40

¿Los probióticos previenen la ECN?

Objetivos	NNT
NEC	20
Muerte	14

No hubieron diferencias significativas en
- sepsis
- alimentación completa
- ganancia de peso

Los autores concluyen que el uso de estos probióticos disminuyen la incidencia de NEC y muerte en los prematuros de muy bajo peso al nacer.

41

Neonatal Group. The Cochrane Collaboration, november 2010

- Comparar la eficacia y seguridad de probióticos orales vs placebo o ningún tratamiento en la prevención de NEC severa y o sepsis en prematuros.
- Se evaluaron estudios randomizados o cuasi randomizados,pretérminos < de 37 semanas y <2500 g
- 16 estudios con 2842 pacientes,alta variación en peso, edad gestacional,tipo de probióticos, dosis, forma de alimentación

42

Neonatal Group. The Cochrane Collaboration, november 2010

- Reducción de NEC (estadío 2 o más) RR 0.35 95% CI
- Reducción de Mortalidad RR 0.40 95% CI
- No hubo disminución significativa de la incidencia de sepsis RR 0.90 95% CI

- **Conclusiones**

El suplemento oral de probióticos previene la ECN severa y la mortalidad

En prematuros de extremo bajo peso se requieren más estudios en relación a la eficacia, formulación y dosis

43

ProPrems: Investigación de los efectos de los probióticos en la sepsis tardía en prematuros <1500 g (RCT)

- Estudio multicéntrico, placebo, controlado y doble ciego
- n 1100 prematuros < 32 semanas ,< de 1500 g (Australia y Nueva Zelandia)
- *Bifidobacterium infantis,Streptoccus Thermophilus, Bifidobacterium Lactis* desde el inicio de la alimentación hasta el alta o 40 semanas de edad corregida
- Objetivo primario : incidencia de sepsis

Garlands et als.BMC infectious Diseases, 2011,11:210

44

ProPrems: Efectos de los probióticos en la sepsis tardía en prematuros <1500 g (RCT)

- Objetivos secundarios : Incidencia de ECN

  y mortalidad
- Resultados: disminución de ECN > estadio II

  (RR 0.46%,95 %IC)
- Sin diferencias significativas en sepsis ni en mortalidad

Jacobs SE et als Pediatrics 2013 Dec;132(6) 1055-62

45

Probióticos y ECN

- Analizaron 8 revisiones sistemáticas publicadas entre 2007 y 2012
- Reducción del riesgo de ECN > estadio II

  RR 0.32 – 0.36
- Reducción de la mortalidad RR 0.40-0.56
- Sin diferencia significativa en el riesgo de sepsis

Gonzalez de Dios y Gonzalez Muñoz.
Nutri Hospit. 2013:2115-2123

46

Probióticos en pretérminos. Consenso

- En los prematuros los probióticos disminuyen ,la mortalidad, la ECN y la sepsis
- Esta población tiene menor desarrollo del sistema inmune y a nivel intestinal presenta alta permeabilidad de la mucosa con facilidad para la traslocación bacteriana
- El alimento ideal es la LH que entre sus excelentes componentes, tambien están los probióticos
- Hay variados probióticos y diferentes formas y dosis para administarlos, como asi Tambien tiempo de duración del tratamiento
- Se sugieren, sin gran evidencia, Lactobacillus rhamnosus GG ATCC53103 o la combinacion de BifidobacteriuminfantisBb-02, BifidobacteriumlactisBb-12, and Streptococcus thermophilus TH-4 para reducir la ECN

JPGN 2020;70: 664–680

47

¡Muchas gracias!



www.fundasamin.org.ar

48